

Gastrointestinale Hormone, Urin-Mineralien und -Oxalsäure

**Effekt einer intravenösen Glucagon-Bolusinjektion
bei Gesunden und Kranken**

von

MARGOT WISSMÜLLER

aus Fürth



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. A. Sigel

Gastrointestinale Hormone, Urin-Mineralien und -Oxalsäure

**Effekt einer intravenösen Glucagon-Bolusinjektion
bei Gesunden und Kranken**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

dem

Fachbereich Medizin

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

MARGOT WISSMÜLLER

aus Fürth

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. E. Rügheimer

Referent: Privatdozent Dr. Dr. P. O. Schwille

Korreferent: Professor Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Oktober 1975

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Dr.
P.O. Schwille für die jederzeit gewährte Beratung
und Hilfe.

Ich danke auch Frau K. Schwille und Frau Wellmann für
ihre ausgezeichnete technische Mitarbeit.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einführung	1
Patienten und Methoden	3
Ergebnisse	7
Diskussion	13
Zusammenfassung	17
Literatur	19

Lebenslauf

EINFÜHRUNG

Calciumoxalat ist das häufigste Mineral in Konkrementen der abführenden Harnwege des Menschen. Obwohl menschlicher Urin unter durchschnittlichen diätetischen Bedingungen eine an Calciumoxalat gesättigte Lösung darstellt, ist über die Ursachen der Verschiebung des Calciumoxalat-Produktes in den metastabilen Bereich mit nachfolgender Kristallisation und Steinbildung wenig bekannt.

Der Urin Steinkranker enthält im Vergleich zu nach Alter und Geschlecht zugeordneten Vergleichspersonen mehr an Calcium und Oxalat (1), relativ weniger Magnesium, jedoch gleichviel anorganisches Phosphat wie der Gesunder (2).

Von einigen gastrointestinalen Hormonen ist eine renale Wirkungskomponente bekannt geworden (3,4,5). Diätetische Probleme der Wohlstandsernährung in allen westlichen Populationen stehen im Vordergrund des ärztlichen Interesses bei der Aufklärung der Ätiologie der Harnsteinkrankheit. Es liegt daher nahe, auch hormonale Faktoren des Gastrointestinaltraktes als Vermittlersubstanzen bei der Verschiebung der wichtigen Ionenprodukte im Urin Steinkranker in Erwägung zu ziehen. Bevor radioimmunologisch meßbare Serumkonzentrationen dieser Substanzen als Arbeitsgrundlage in der Harnsteinpathophysiologie herangezogen werden, sollte bekannt sein, ob Hormone des gastrointestinalen Traktes in pharmakologischen Dosen solche Verschiebungen zustande bringen.

In einer ersten Versuchsreihe wurde exogen verabreichtes Glucagon unter den Bedingungen der endogenen Kreatinin-Clearance bei Gesunden und Kranken bewertet. Die vorgelegten Daten zeigen, daß sich die einfachen logarithmischen Produkte unter Glucagon geringfügig ändern.

PATIENTENGUT

Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie entweder harnsteinkrank oder ein akutes Harnstein-Ereignis lag nicht länger als 12 Monate zurück. Sie standen unter der Beobachtung des Mineralstoffwechsel-Labors der Urologischen Klinik.

Bei 13 Personen lag eine Calcium-Lithiasis vor. Die mineralogische Steinanalyse zeigte in allen Fällen Calcium, bei der Mehrzahl einen Oxalatanteil. Ihr Urin-Ionogramm unter einer durchschnittlichen deutschen Hausmannskost war bekannt: Fast immer bestand eine mäßige Hypercalciurie, normale Phosphaturie, häufig eine relative, d.h. bezogen auf Urin-Calcium, Hypomagnesiurie. Keiner der Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung verdächtig auf primären Hyperparathyreoidismus oder entwickelte diese Krankheit kurzfristig danach.

Bei weiteren 12 Patienten lag eine Harnsäure-Lithiasis vor. Alle zeigten intermittierende oder permanente Säurestärke des Urins (ph 5,0 -5,6). In der Steinanalyse fand sich immer reine Harnsäure. Das Urin-Ionogramm war in der Regel unauffällig.

Als Vergleichsgruppe dienten 10 gesunde Studenten (männlich=7, weiblich=3) ohne familiäre Prädisposition für Harnsteinkrankheit, Diabetes mellitus, Hochdruck oder Tumorbildungen. Das durchschnittliche Alter betrug 24 Jahre.

Die Untersuchung wurde nach einer 12-15stündigen nächtlichen Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz ab morgens 8 Uhr durchgeführt: Unter mäßiger Diurese (Zu-

fuhr von coffeinfreiem, ungesüßtem Tee) wurde eine endogene Kreatinin-Clearance über 2 Stunden derart vorgenommen, daß einer ca. einstündigen Kontrollperiode mit anschließender Glucagon-Injektion drei Nachlaufperioden zu 15, 15 und 30 Minuten gegenüberstanden. Der Urin wurde in allen Fällen durch spontane Miktion entleert. Glucagon wurde in Form des handelsüblichen Präparates (Lilly) in einer Dosis von 5 µg/kg KGW als Schußinjektion intravenös verabreicht. Unter Berücksichtigung der Glucagon-HWZ von 12-20 min entspricht eine derartige Dosis während der ersten 15-Minuten-Nachlaufperiode einer Serumkonzentration von näherungsweise 30 ng/ml, wenn 75 kg zugrunde gelegt werden. Dies ist eine ca. 60fach höhere Plasma-Glucagon-Konzentration als sie unter den Bedingungen einer Insulin-Hypoglykämie in vivo bzw. unter pathologischen Bedingungen (Stress-Situationen und glucagonbildende Tumoren) beobachtet wird.

Ausgewertet wurden folgende Parameter:

Die glomeruläre Filtrationsrate (Kreatinin-Clearance aufgrund der Kreatininausscheidung/min),

Urin-ph,

Urin-Calcium, -Magnesium, -Phosphat, -Harnsäure und -Oxalat.

Die Exkretionsraten dieser Substanzen wurden auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche bezogen und in den Ergebnissen die filtratbezogene Exkretionsrate angegeben.

ANALYSEN

Der pH-Wert wurde elektrometrisch, Kreatinin nach Bonsness und Tausky (6) gemessen, Calcium und Magnesium mittels Atomabsorptionsphotometrie, Phosphat nach Chen und Toribara (7), Harnsäure mit der modifizierten Uricase-Katalasereaktion nach Kageyama (8).

Urin-Oxalat wurde manometrisch nach Mayer und Mitarbeitern (9) unter Verwendung des Enzyms Oxalsäure-Decarboxylase (Worthington, USA) gemessen. In unserem Labor erwies sich diese Methode als die am meisten empfindliche, am besten reproduzierbare und technisch am einfachsten durchführbare. Der Analysengang wird nachstehend gekürzt wiedergegeben (Tab.1).

STATISTISCHE AUSWERTUNG

Wenn nicht anders angegeben repräsentieren die Werte Mittelwerte ± 1 SEM. Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte mittels des t-Testes für gepaarte Daten. Regressionsanalysen wurden nach der Methode der kleinsten Quadrate errechnet (Datensystem "Algotronic", Fa. Diehl, Nürnberg).

Tab. 1: Analysengang der Oxalatbestimmung im Urin

Das Oxalat der angesäuerten Urinprobe wurde mit CaCl_2 gefällt, der Überstand nach Zentrifugieren abgesaugt und das Präzipitat in 0,1 molarem K-Citrat gelöst. Als Puffer wurden 1,0 molares K-Citrat und EDTA verwendet. Zu jeder Probe, die doppelt lief, gehörte ein Leerwert und ein Recovery.

	Urin-Proben	Recovery	Leerwert
1,0 M K-Citrat	0,4 ml	0,4 ml	0,4 ml
6,0 μM EDTA	0,1 ml	0,1 ml	0,1 ml
1,0 μM K-Oxalat	--	0,1 ml	--
Urin	2,0 ml	2,0 ml	2,0 ml
Wasser	0,4 ml	0,3 ml	0,5 ml
Enzym 0,1 U	0,1 ml	0,1 ml	--
gesamt:	3,0 ml	3,0 ml	3,0 ml

Die CO_2 -Entwicklung nach Enzymzusatz wurde im Warburg-Manometer gemessen und aus ihr der Oxalatgehalt nach einer Modifikation der von Mayer et al. (9) vorgeschlagenen Formel errechnet.

ERGEBNISSE

Die Exkretionsraten im Urin

Alle für die Interpretation der renalen Glucagonwirkungen wichtigen Daten sind in Abb.1 dargestellt. Einige davon decken sich mit den Ergebnissen der Arbeiten früherer Autoren, andere nicht.

So wurde bisher regelmäßig über eine vermehrte Ausscheidung von H^+ -Ionen beim Menschen unter Glucagon berichtet (10), während die vorliegende Studie einen Anstieg des Urin-ph aufweist. Diese Feststellung trifft besonders für gesunde Probanden zu, in geringem Umfang auch für Calcium- und Harnsäure-Steinkranke.

Die glomeruläre Filtrationsrate

Die Abb.1 zeigt weiterhin, daß die Ausscheidung von Kreatinin sich nur unwesentlich oder nicht ändert. Diese Tatsache wird von der stabilen endogenen Kreatinin-Clearance bei Gesunden reflektiert, während die Patienten einen mäßigen Anstieg aufweisen. Da frühere Autoren Glucagon wiederholt als an den Nierengefäßen stark wirksame Substanz beschrieben und Hormoneffekte auf die Ausscheidung von Elektrolyten als Sekundärphänomen der ebenfalls erhöhten glomerulären Filtrationsrate betrachteten (11), sind diese Befunde überraschend. Sie weisen auf eine unterschiedlich ausgeprägte Reaktionsbereitschaft bei verschiedenen Grundkrankheiten hin.

Werden Urinmineralien und -harnsäure auf die Einheit funktionierender Nephrone (100 ml Filtrationsrate) bezogen, hat Glucagon auf alle vier Urinbestandteile einen nachhaltigen Effekt. Der stärkere Anstieg wird bei Gesunden beobachtet, ein geringerer bei Calcium-

Lithiasis und den relativ schwächsten zeigen Kranke mit Harnsäure-Lithiasis (n.s.).

Urin-Oxalsäure

Ihr Verhalten nach Glucagon-Injektion ist bei Gesunden uneinheitlich, d.h. einem initialen Anstieg folgt ein starker Abfall mit Umkehreffekt.

Harnsteinkranke lassen diesen Verlauf vermissen, zeigen jedoch eindeutig eine Erhöhung der Urin-Oxalsäure-Ausscheidung in der 15. Minute (Calcium-Lithiasis) bzw. in der 30. Minute (Harnsäure-Lithiasis).

Bei allen Versuchspersonen wird während der ersten 15-minütigen Clearanceperiode ein Diuresezuwachs von ca. 150-200% beobachtet (nicht dargestellt).

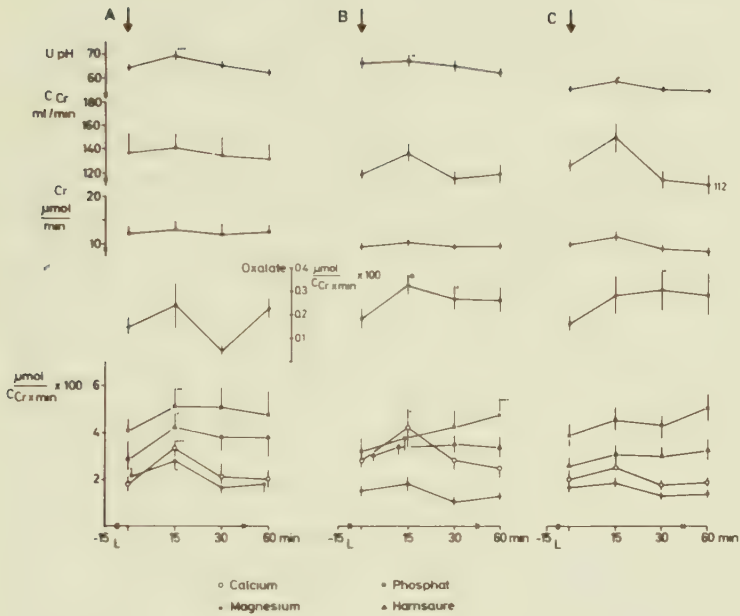


Abb.1: Wirkung einer i.v.-Bolusinjektion von kristallinem Glucagon (5 µg/kg KGW) bei Gesunden (A, n=10), Oxalat- (B, n=13) und Harnsäuresteinkranken (C, n=12) auf für die Konkrementbildung wesentliche Kenngrößen der Nieren und des Urins.

↓ : Injektion

∴ p<0,05; ∴∴ p<0,01; ∴∴∴ p<0,001; ∴∴∴∴ p<0,005

Die Konzentrationsprodukte der Mineralien im Urin (Tab.2)

Tab. 2: Verhalten der einfachen Konzentrationsprodukte ($\log [\mu\text{mol/l}]^2$) von Calcium-, Magnesiumoxalat und Calcium-Phosphat bei Gesunden und Patienten mit Harnsäure-Lithiasis.
Mittelwerte $\pm$ SEM. (): Anzahl der Versuchspersonen. K = vor und 15, 30, 60 = Minuten nach Injektion

$\log [\mu\text{mol/l}]^2$	Gesunde				Oxalat-Lithiasis				Harnsäure-Lithiasis			
	K	15	30	60	K	15	30	60	K	15	30	60
Calcium x Oxalat	4.128 0.128 (10)	4.298 ^x 0.083 (10)	4.151 0.189 (7)	3.952 0.081 (9)	4.721 0.206 (13)	4.854 0.217 (13)	4.845 0.220 (13)	4.318 0.197 (12)	4.566 0.152 (12)	4.397 0.115 (12)	4.403 0.162 (11)	4.115 0.138 (11)
Magnesium x Oxalat	4.182 0.095 (10)	4.230 0.075 (10)	3.991 0.158 (7)	3.933 0.103 (9)	4.473 0.203 (13)	4.496 0.187 (13)	4.452 0.229 (13)	4.024 0.161 (12)	4.541 0.175 (12)	4.237 0.147 (12)	4.260 0.163 (11)	4.05 0.117 (12)
Calcium x Phosphat	5.682 0.180 (10)	5.792 0.168 (10)	5.966 0.265 (8)	5.310 0.137 (9)	5.979 0.234 (13)	5.819 0.215 (13)	6.07 0.219 (13)	5.768 0.174 (12)	5.991 0.17 (12)	5.773 0.138 (12)	5.507 0.172 (12)	5.640 0.170 (11)

^x : $p < 0.10$

Die Darstellung zeigt, daß die Produkte für Calcium-Oxalat und Magnesium-Oxalat bei Gesunden etwa gleichgroß sind, was mit der lange bekannten Konkurrenz beider Kationen um die Bindungsstellen am Oxalatanion in Einklang steht. Nur das Produkt Calcium x Oxalat erreicht nach 15 min einen näherungsweise signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert (K) ($p < 0,10$). Zwar liegen bei Patienten die beiden Oxalatprodukte erheblich höher, unter Glucagon findet sich jedoch entweder kein weiterer Anstieg (Magnesium-Oxalat) oder nur ein ganz geringfügiger (Calcium-Oxalat). Bei Harnsäure-Lithiasis wird sogar ein kontinuierlicher Abfall bis zur 60. Minute beobachtet. Auch das Calcium-Phosphatprodukt ist bei Kranken relativ stabil, während bei Gesunden um die 30. Minute ein Höchstwert beobachtet wird.

Wird die Größe des Calcium-Oxalatproduktes als abhängige Variable einmal von der Konzentration an Urin-Oxalat und einmal von jener an Urin-Calcium studiert, so ergeben sich interessante Beziehungen (Abb.2).

Für Gesunde gilt, daß das Produkt unter den Ausgangsbedingungen stärker von der Calciumkonzentration abhängt ($p < 0,01$) als von der Oxalatkonzentration ($p < 0,05$). Nach Glucagon-Injektion läßt sich kein rechnerischer Zusammenhang mehr nachweisen, d.h. Calcium- und/oder Oxalatkonzentration ändern sich nicht oder völlig unabhängig voneinander. Auch Steinkranke lassen unter den Ausgangsbedingungen bereits erkennen, daß Oxalat- und Calciumkonzentration sich gleichsinnig verhalten. Zusätzliches Glucagon ändert an diesem signifikanten Zusammenhang wenig.

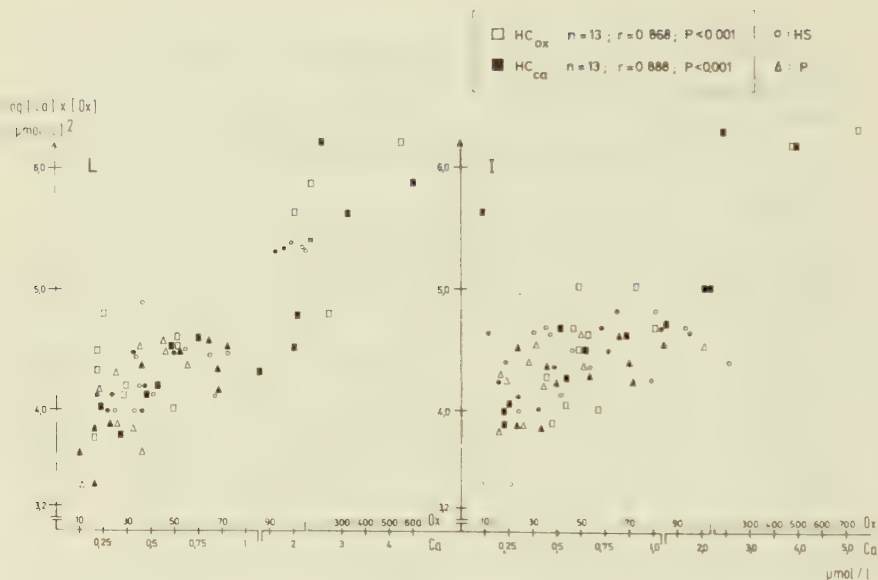


Abb.2.: Das Verhalten des Calciumoxalat-Konzentrationsproduktes in Abhängigkeit von Calcium oder Oxalat vor (L) und 15 Minuten nach (I) i.v.-Injektion von Glucagon (5 μg/kg) bei Gesunden (Δ), Oxalat- (□) und Harnsäuresteinkranken (●). Offene Symbole: Oxalat; geschlossene Symbole: Calcium. Regressionsanalysen: s. Tabelle

log [Ca x Ox]							
Variable	Gruppe	n	y = a + bx	S _{xy}	r	p	
Oxalat L	P	10	y = 3.50 + 0.02x	0.347	0.622	< 0.05	
	HC	13	y = 4.30 + 0.004x	0.488	0.771	< 0.01	
	HS	12	y = 2.90 + 0.01x	0.346	0.708	< 0.01	
Calcium L	P	10	y = 3.54 + 1.08x	0.241	0.829	< 0.01	
	HC	13	y = 4.04 + 0.45x	0.373	0.876	< 0.001	
	HS	12	y = 4.03 + 0.58x	0.277	0.865	< 0.01	
Oxalat I	P	10	y = 4.12 + 0.005x	0.237	0.516	n.s.	
	HC	13	y = 4.36 + 0.003x	0.366	0.868	< 0.001	
	HS	12	y = 4.10 + 0.006x	0.352	0.462	n.s.	
Calcium I	P	10	y = 4.17 + 0.16x	0.264	0.302	n.s.	
	HC	13	y = 4.09 + 0.62x	0.367	0.888	< 0.001	
	HS	12	y = 4.01 + 0.58x	0.326	0.624	< 0.05	

DISKUSSION

Diese Studie zeigt eindeutig, daß Glucagon als ein phosphaturisches, calciurisches und magnesiurisches Prinzip akzeptiert werden sollte. Bei der Bewertung der Bedeutung für die Pathophysiologie der Urolithiasis allgemein und beim Menschen im besonderen müssen jedoch Vorbehalte gemacht werden. Zunächst muß davon ausgegangen werden, daß die durch Bolusinjektion erreichbaren Konzentrationen des Hormons in der peripheren Blutbahn pharmakologische Dosisbereiche erreichen, wo hingegen die Nüchternkonzentration beim Menschen zwischen 40 und 180 pg/ml liegt. Vergleichbar hohe Konzentrationen wie in dieser Studie werden nur bei Vorliegen von Glucagon produzierenden Tumoren erreicht, die bisher selten beschrieben wurden.

Außerdem fehlen aussagekräftige Untersuchungen über die Bedeutung von endogenem Glucagon am Zustandekommen von Hypercalciurie und -phosphaturie. Sie wären am ehesten geeignet zu klären, ob dem Hormon eine biologische Rolle in der Homöostase der renalen Elektrolytausscheidung zukommt. Wir selbst verfügen über eine Studie an vergleichbaren Patientengruppen, wonach Plasma-Glucagon sich durch exogene Glukose (oral und intravenös) in unterschiedlichem Ausmaß supprimieren läßt (12). Hypercalciurische Calciumsteinkranke und solche mit primärem Hyperparathyreoidismus haben entweder gegenüber exogener Glukose relativ resistente Plasma-Glucagonkonzentrationen oder diese sind von vornherein überhöht (>200 pg/ml). Die während der Glukosebelastung in den Urin ausgeschiedenen Elektro-

lyte zeigen ebenfalls Gruppenunterschiede: Auf Kreatinin bezogenes Urin-Calcium ist in jenen Gruppen mit nicht ausreichend supprimierbarem Glucagon höher als bei Gesunden. In der Studie fehlen aber Vergleichswerte zu Clearanceperioden vor Beginn der Belastung, was die Aussagekraft über die Bedeutung endogener Plasma-Glucagonspiegel einschränkt.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die inzwischen belegte Tatsache, daß exogen zugeführtes Glucagon thyreoidales Calcitonin stimulieren kann (13, 14). Damit besteht theoretisch die Möglichkeit, daß die beobachteten Veränderungen der Urin-Elektrolyte nicht glucagonspezifisch, sondern Ausdruck einer renalen Calcitonin-Wirkung sind.

Ätiologisch unklar ist auch der ph-Anstieg in allen Gruppen, der unseres Wissens nach erstmals beschrieben wird. Nachdem Glucagon Calcitonin zu stimulieren vermag, dieses wiederum als Aktivator der Parathormon-Synthese und -Freisetzung in Betracht kommt (15), ist nicht auszuschließen, daß eine solche Folge hormoneller Ereignisse zu einem Parathormon vermittelten Verlust von Bicarbonat in den Urin führt (16). Viel wahrscheinlicher ist jedoch, daß Glucagon-Hyperglykämie in den Tubuluszellen der Nieren zu einem stärker sauren ph führt, wie das bereits für die exogene Zufuhr von Glukose beschrieben wurde (17). Die Folge davon ist eine verminderte distal-tubuläre Wasserstoffionen-Abgabe.

Zur Bewertung einer Calciumstein-Diathese müssen die Ionenaktivitäten der steinbildenden Mineralien im Urin gemessen werden. Ihre Errechnung ist erst seit einigen Jahren mit Hilfe von Computerprogrammen möglich geworden. Während die "Hypersekretions-Kristallisationstheorie" sich bislang nur an den einfachen log-Konzentrationsprodukten orientierte, konnte die Schule um Nordin und Robertson (18) Beweise dafür liefern, daß die Berücksichtigung der Aktivitätsprodukte eine bessere Diskriminierung zwischen Gesunden und Kranken gestattet. Die in Tab.2 und Abb.2 wiedergegebenen Produkte können nur als grobe Parameter für die Frage herangezogen werden, ob sich unter Glucagon bei Gesunden eine Steindiathese entwickelt oder ob sich eine solche vorherbestehende bei Kranken noch verschlechtert.

Da die Ausgangswerte des Calcium-Oxalatproduktes gesunder Vergleichspersonen niedriger liegen als jene der Kranken, die Werte des Calcium-Phosphatproduktes aber in einer vergleichbaren Größenordnung sind, könnte am ehesten noch eine Phosphatsteindiathese erwartet werden. Zwei Gründe würden diese Vermutung stützen:

- a) In der überwiegenden Mehrzahl aller Calciumkonkremente liegt ein zentraler Phosphatkern vor (19),
- b) nur bei gesunden Vergleichspersonen vermag Glucagon einen Anstieg des Calcium-Phosphatproduktes in die Größenordnung jenes von Steinkranken zu induzieren (30. Minute). Bei Kranken bleibt das Produkt konstant oder es fällt ab.

Solche Befunde sind geeignet, die Erforschung der Ätiologie der Harnsteindiathese unter dem Gesichtspunkt hormonspezifischer Wirkungen zu befruchten. Vieles spricht dafür, daß den Hormonen des Gastrointestinaltraktes eine prominente Rolle zukommen kann. Voraussetzung für eine aussagekräftige Bewertung der Urineffekte ist einmal die Verfügbarkeit praxisnaher Computerprogramme für die drei wichtigsten Aktivitätsprodukte der Tab.2, wie sie jüngst von Finlayson und Mitarbeitern (20) vorgeschlagen wurden. Zum anderen müssen weitere Studien zeigen, daß auch bereits im in vivo-Konzentrationsbereich solcher Hormone Abweichungen von der Norm renal wirksam werden.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurden die renalen Auswirkungen einer Bolusinjektion von 5 µg/kg KGW kristallines Glucagon bei gesunden Probanden (n=10), bei Kranken mit Calcium-Lithiasis der abführenden Harnwege (n=13) und Kranken mit Harnsäure-Lithiasis (n=12) studiert.

2. Glucagon bewirkt einen signifikanten Anstieg von Calcium, anorganischem Phosphat, Magnesium und Harnsäure sowie des pH-Wertes im Urin in allen drei Gruppen. Die glomeruläre Filtrationsrate ist bei Gesunden unverändert, bei beiden Patientengruppen geringfügig (n.s.) erhöht. Urin-Oxalsäure ist bei Kranken nach Glucagon-Injektion ebenfalls signifikant erhöht, nicht jedoch bei gesunden Vergleichspersonen.

3. Die einfachen logarithmischen, molaren Konzentrationprodukte von Calcium-Oxalat, Magnesium-Oxalat und Calcium-Phosphat werden durch Glucagon zu keiner Zeit des Versuches (60 min Beobachtungszeit) signifikant verändert. Gemeinsam ist allen Produkten, daß sie unter Glucagon geringfügig, jedoch in unterschiedlichem Zeitgang ansteigen. Insbesondere erreicht das Calcium-Phosphatprodukt Gesunder in der 30. Minute post injectionem die Größenordnung von Harnsteinkranken.

4. Es ist denkbar, daß erhöhtes Plasma-Glucagon infolge exogener Zufuhr die Bedingungen für Kristallisation und Kristallaggregation im menschlichen Urin optimiert, in dem ein Anstieg des Calcium-Phosphatproduktes mit einem stärker alkalischen Urin koinzidiert. Diese Vermutung hat zur Voraussetzung, daß ähnliche Ergebnisse

reproduzierbar sind, wenn statt log-Ionenprodukten Ionen-Aktivitätsprodukte eingesetzt werden können.

5. Die Übertragung auf in vivo-Konzentrationsunterschiede von Plasma-Glucagon ist erst gerechtfertigt, wenn solche als renal wirksam erkannt sind.

LITERATUR

1. Hodgkinson, A.: Relations between oxalic acid, calcium, magnesium and creatinine excretion in normal men and male patients with calcium oxalate kidney stones. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 46, 357- 367. (1974)
2. Schwille, P.O., Samberger, N.M. and Wach B.: Fasting uric acid and phosphate in urine and plasma of renal calcium stone formers. *Nephron*, in press. (1975)
3. Pullmann T.N., Lavender A.R. and Aho, J.: Direct effects of Glucagon on renal hemodynamics and excretion of inorganic ions. *Metabolism* 16: 358- 373 (1967).
4. Rubenstein, A.A.; Marco, M.E. and Horwitz, D.L.: Insulin and the kidney. *Nephron* 15, 306- 326 (1975).
5. Marchand, G.R.; Hubel K.A. and Williamson, H.E.: Effects of Secretin on renal hemodynamics and excretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* Volume 139, Number 4 1356- 1358 (1973).
6. Bonsness, R.W. and Tausky, H.H.: On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffé reaction. *Journal of Biological Chemistry*, 158, 581- 583 (1945).
7. Chen, R.W. and Toribara, T.Y.: Mikrodetermination of phosphorus. *Analyt. Chem.* 28, 1756- 68 (1956).
8. Kageyama, N.: A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system. *Clinica chem. Acta* 31, 421- 424 (1971).

9. Mayer, G.G.; Markow, D. and Karp, F.:
Enzymatic oxalate determination in urine
Clinical Chemistry 9, 334- 339 (1963).
10. Stowe, N.T.; Hook J.B.: Role of alterations in
renal hemodynamics in the natriuretic action of
Glucagon. Arch. int. Pharmacodyn. 183, 65- 74
(1970).
11. Levy, M.; Starr, N.L.: The mechanism of glucagon-
induced natriuresis in dogs. Kidney Int. 2, 76-
84 (1972).
12. Schuille, P.O.; Scholz, D.; Hagemann, G. and
Sigel, A.: Metabolic and glucose load studies in
uric acid, oxalic and hyperparathyroid stone for-
mers. Purine Metabolism in Man, Vol. 41B; 485-
494 (1974).
13. Swaminathan, R.; Bates, R.F.L. and Bloom, S.R.:
The relationship between food, gastro-intestinal
hormones and calcitonin secretion. J. Endocr. 59,
217- 230 (1973).
14. Cooper, C.W.; Schwesinger, W.H.; Ontjies D.A.;
Mahgoub, A.H. and Munson, P.L.: Stimulation of
secretion of pig thyrocalcitonin by gastrin and
related hormonal peptides. Endocrinology 91,
1079-1089 (1972).
15. Fischer, J.A.; Oldham, S.B.; Sizemore, G.W. and
Arnaud, C.D.: Hormonal metabolism, Res 3, 223
(1971).
16. Muldowney, F.P.; Carrol, D.V. and Donohoe, J.F.:
Correction of renal bicarbonate wastage by para-
thyroidectomy. Q. Jl. Med. 40, 487- 498 (1971).

17. Lehmann, J.Jr.; Lennon, E.J.; Piering, W.R. and Prien, E.L.: Evidence that glucose ingestion inhibits net renal tubular reabsorption of calcium and magnesium in man. *J. Lab. Clin. Med.* 35/4, 578-585 (1970).
18. Robertson, W.G.; Peacock, M. and Nordin, B.E.C.: Calcium oxalate crystalluria and urine saturation in recurrent renal stone-formers. *Clinical Science* 40, 365- 374, (1971).
19. Takasaki, E.: An observation on the composition of urinary calculi. *Urol. int.* 30, 228- 236 (1975).
20. Finlayson, B.; Smith, A. and Dubois, L.: The stability constants of magnesium oxalate complexes. *Investigative Urology*, Vol 13, No 1, 20-24 (1975).

LEBENS LAUF

Am 6. September 1950 wurde ich als Tochter des Regierungsrats Hermann Wißmüller und seiner Ehefrau Johanna, geb. Wolfrum, in Fürth/Bayern geboren. Meine Eltern wohnen seit 1954 in Nürnberg, wo mein Vater als Präsident des Finanzgerichts tätig ist. Von 1956-60 besuchte ich dort die Volksschule und von 1960-69 das Neue (humanistische) Gymnasium Nürnberg, an dem ich im Juli 1969 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1969/70 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Im Sommersemester 1970 bestand ich das Vorphysikum, im Wintersemester 1971/72 das Physikum und im Sommersemester 1975 das Staatsexamen.

In der Zeit von Oktober 1972 bis Januar 1974 arbeitete ich im Labor der Urologischen Klinik bei Privatdozent Dr. Dr. P.O. Schwille an meiner Dissertation.

